中國醫藥學院研究年報
China Medical College
Annual Bulletin
Vol. 14(1988)

臺灣產藜蘆與芍藥對於中樞神經系統相互作用之藥理研究

陳玉芳　蔡輝彥　謝明村　陳和昌

中國醫藥學院　藥理學科　中國藥學研究所

本研究乃探討臺灣藜蘆與芍藥併用，以芍藥之抗痙攣，鎮痛，鎮靜，降體溫；以及臺灣藜蘆之毒性（LD50），作嘔症狀之發作時間、發作次數，對自發運動量之影響及對於大白鼠腦內單胺濃度之影響為實驗反應判定之指標。獲得結果如下：

1.芍藥急性毒性試驗之結果，其口服、腹腔或皮下之 LD50 均大於 10 g/Kg。臺灣藜蘆腹腔給藥之LD50 及 95 %可信限為 325mg/kg(276 ～ 382 mg/kg)。與芍藥併用後其LD50 及95 %可信限為 112 mg/kg（107.5 ～ 116.7 mg/kg）。

2.芍藥 5 g/kg（s. c.）對 pentylenetetrazol 及 strychnine 所引起痙攣有拮抗作用。臺灣藜蘆 30 mg/kg（i.p.）與芍藥併用後能拮抗芍藥之抗痙攣作用。

3.芍藥 5 g/kg(s.c.) 對熱刺激及化學刺激所引起的痛有鎮痛作用。臺灣藜蘆30mg/kg(i.p.)與芍藥併用後能拮抗芍藥之鎮痛作用。

4.芍藥 5 g/kg(s.c.) 能縮短由 hexobarbital 誘發睡眠的發作時間，並能延長其睡眠時間。臺灣藜蘆與芍藥併用後能拮抗芍藥之鎮靜作用。

5.芍藥 5 g/kg(s.c.) 能使大白鼠正常體溫下降。臺灣藜蘆與芍藥併用後能使大白鼠體溫下降加劇。

6.臺灣藜蘆之作嘔症狀會隨劑量之增大而使發作時間縮短且發作次數增加。芍藥可使臺灣藜蘆（15 mg/kg，30 mg/kg i.v.）對小白鼠之作嘔症狀發作時間顯著縮短及發作次數顯著增加。

7.臺灣藜蘆（30 mg/kg，60 mg/kg i.p.）其自發運動量於 60 分鐘呈現抑制現象，與芍藥併用後其抑制作用更為明顯。

8.臺灣藜蘆（30 mg/kg s.c.）與影響中樞神經單胺系統之物質：pargyline 50 mg/kg（i.p.）、α-MT 100 mg/kg(i.p.)、5-HTP 50 mg/kg(i.p.)、PCPA 200 mg/kg(i.p)、reserpine 5 mg/kg（i.p.）併用時，所產生之運動量抑制現象，會由於芍藥之併用而更形顯著。

9.臺灣藜蘆單獨給藥，對腦內單胺NA、DA 及 5-HT濃度無變化，但能增加其代謝物 5-HIAA在腦中之濃度。與芍藥併用時，對腦內單胺濃度亦無影響，但 HVA 及5-HIAA之濃度增加更多。

由以上實驗結果顯示臺灣藜蘆與芍藥併用時，臺灣藜蘆能拮抗芍藥之鎮靜、鎮痛、抗痙攣作用，且芍藥能加強臺灣藜蘆對小白鼠之毒性，增加作嘔次數，並影響小白鼠之自發運動量與改變腦內之單胺及代謝物濃度。顯示臺灣藜蘆與芍藥併用時，對於中樞神經系統有其相互作用存在，且與影響中樞 serotonergic system 有關。因而認為本草將藜蘆與芍藥列於十八反之內，是具有其藥理學上的意義存在。

前　言

中藥方劑大多由二味藥以上所組成者，乃經過悠久歷練，以適應複雜病證，達到治病之目的。惟組成方劑之各藥，其藥性殊異，在處方配合上爲增強效能或抑制毒性，乃有所謂藥之「七情」，即單行、相須、相使、相畏、相惡、相反、相殺之說，而引出配合禁忌問題，自古以來一直受到重視。然此立論皆沿用舊說，後世雖有異議，仍有使用禁忌藥物之配方，是否有違配合禁忌之原理，是一個值得探討的問題。

中藥配合禁忌之十八反於神農本草經集注[1]始有著錄，歷代本草皆沿襲之。相反藥之配合禁忌其作用方式不盡相同，且其配合之意義也未經現代藥理學一一加以探討，僅有林氏等曾探討「諸參辛芍叛藜蘆」中之臺灣藜蘆與苦參對於中樞神經系統相互作用之藥理學研究，顯示兩者對於中樞神經系統有其拮抗性相互作用[2]。其他相反藥材皆未加以現代藥理學探討之，故本研究就臺灣藜蘆與芍藥對於中樞神經系統之相互作用，以探討中藥配伍禁忌之意義。

芍藥之藥理作用，日本曾對芍藥之藥理作用有極爲詳細之研究及介紹，早年報告芍藥浸出液對家兎離體腸管有抑制作用，但高濃度則先興奮後抑制[3]。而細野・史郎等人[4]指出；芍藥對兎離體或在位的腸管常呈興奮作用，高濃度方有抑制作用，且能對抗 acetylcholine 、histamine引起的收縮。赤羽治郎[5]等研究指出；芍藥所含配醣體，毒性極小，能興奮家兎呼吸，使血壓下降，亦能使家兎在位腸管或離體腸管緊張上昇，振幅加大，高濃度才有抑制作用……（即芍藥所含配醣體具有與前人[3][4]所作芍藥抽出物相同之藥理作用，而被認爲是芍藥之有效物質）。

芍藥所含配醣體中以芍藥苷[6][7]（paeoniflorin）爲主，高木敬次郎和原田正敏[8]研究指出芍藥苷之毒性極微弱，有鎮靜、鎮痛、體溫降下及抗痙攣等緩和作用，並具有顯著之抗炎作用，又能使血壓下降，心搏次數減少，末梢血管擴張，抑制胃及子宮運動等作用。

由以上藥理實驗與神農本草經[9]所言：「主邪氣腹痛，除血痺，破堅積，治寒熱疝瘕，止痛，利小便，益氣。」及名醫別錄所言：「通順血脈，緩中，散惡血，逐賊血，去水氣，利膀胱、大小腸，消癰腫，時行寒熱，中惡腹痛、腰痛。」相吻合，芍藥被推定對於腹部之各種疼痛、炎症等症狀及腹筋痙攣等之治療有效，此等已爲人證實且認爲效果良好。

藜蘆爲神農本草經草部下品，其後歷代諸家本草均有收載，主要用於大吐，上膈風涎闇風癇

病。其藥材來源係指百合科（*Liliaceae*），藜蘆屬（*Veratrum*）多種植物之根莖經乾燥而得；主要有黑藜蘆（*Veratrum nigrum* LINN.）、綠藜蘆（*Veratrum viride* AITON.）及白藜蘆（*Veratrum album* LINN.）等。其成分[10]主要爲生物鹼 Veratrum alkaloid，Veratrum alkaloid 主要具有 steroid 結構，而在其環中含有二級或三級胺。Veratrum alkaloid 對易興奮細胞皆有作用，故其藥理作用相當廣泛，如降壓、催吐、呼吸抑制、神經傳達物質之釋出等。[10][11][12]

臺灣藜蘆（*Veratrum formosanum* LOESEN）則爲臺灣固有種，其水粗抽出物具有類似 Veratrum alkaloid 之降壓作用，亦具有興奮血管運動中樞，及使腎上腺髓質釋出腎上腺素的作用[11][12][13]。

本研究所使用之藥材，臺灣藜蘆（*Veratri formosani Rhizoma*）爲百合科（*Liliaceae*）植物 *Veratrum formosanum* LOESEN 之根莖。芍藥（*Paeoniae Radix*）爲毛茛科（*Ranunculaceae*）植物 *Paeonia lactiflora* PALLAS 之根。臺灣藜蘆是著者等在民國73年12月採自合歡山區昆陽與鳶峰附近；而芍藥藥材則購自臺中市全壽堂中藥店，經生藥學者鑑定並確認其基原。實驗材料之製備依傳統方劑之水煎液，以水萃取之。以探討臺灣藜蘆與芍藥併用，對毒性，作嘔症狀，鎮痛，鎮靜，抗痙攣，降體溫、運動量及腦內單胺濃度等之影響，以探討二者之相互作用。

材料與方法

一、藥材製備與試藥

臺灣藜蘆爲百合科（*Liliaceae*）植物 *Veratrum formosanum* LOESEN 係於民國73年12月採自合歡山鳶峰附近。洗淨並陰乾，取其根莖（Veratri formosani Rhizoma），以磨粉機研成粗粉，取 1000 公克置於圓底燒瓶內，加入 5 倍量蒸餾水作溶媒，於水浴中加熱，溫度保持低於 60 °C，連續抽取四次。收集抽出液過濾混合，於 55 °C 以眞空濃縮機（Eyela Rotary Vaccum Evaporator N-10，Revolution control 4.5）減壓濃縮之，濃縮至略帶黏稠性製品，簡稱 VFR。臨用前以生理食鹽水稀釋後，離心取其上清液，投與時再以生理食鹽水稀釋至所需之濃度。

芍藥爲毛茛科（*Ranunculaceae*）植物 *Paeonia lactiflora* PALLAS 之根（*Paeoniae Radix*）。藥材係購自臺中市全壽堂藥行，藥材飲片研成粗粉，其製備方法與臺灣藜蘆相同，減壓濃縮得略帶黏稠性之製品，簡稱 PR。臨用前以生理食鹽水稀釋後，離心取其上清液，投與時再以生理食鹽水稀釋至所需濃度。

本實驗使用之化學藥品，以下爲 Sigma 產品：pentylenetetrazol、picrotoxin HCl、strychnine HNO_3、α-methyl-dl-p-tyrosine、5-hydroxy-l-tryptophan、dl-p-chlorophenylalanine、pargyline HCl、reserpine、l-arterenol HCl、dopamine HCl、5-hy-

droxytryptamine HCl、dl-4-hydroxy-3-methoxymandelic acid (vanillylmandelic acid)、4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic acid (homovanillic acid)、5-hydroxyindole-3-acetic acid等及 hexobarbital (東京化成工業株式會社)、acetic acid (Osaka)。

二、急性毒性試驗

本實驗使用體重 18 ～ 25 公克之 ICR 雄性小白鼠，測定藥物分別由口服、腹腔，及皮下等給藥途徑給予後，連續觀察 24 小時，並記錄其中毒及死亡情形。依Litchfield and Wilcoxon 方法[14]，求得可使實驗動物一半死亡之劑量及其 95 %可信限。

三、臺灣藜蘆對芍藥由中樞神經興奮劑引起的痙攣之影響

芍藥(5 g/kg)經皮下給予小白鼠，20 分鐘後，再各種中樞神經興奮劑：pentylenetetrazol (120 mg/kg,i.p.)、strychnine nitrate (2 mg/kg,i.p.)、picrotoxin (4 mg /kg ,i.v.)觀察並記錄誘發小白鼠產生陣發性痙攣(clonic convulsion)的時間及由陣發性痙攣至強直性痙攣(tonic convulsion) 而死亡的時間。芍藥以不同劑量(2.5 g/kg，5 g/kg ,s.c.)與臺灣藜蘆(30 mg/kg ,s.c.) 併用後 20 分鐘再給各種中樞神經興奮劑，其時間記錄方法同前述。對照組則給生理食鹽水。三組比較之。

四、臺灣藜蘆對芍藥鎮痛作用之影響

(1)熱板法：使用體重 18 ～ 25 公克之雄性小白鼠，將小白鼠放置於實驗箱的定溫銅板上(55 ± 0.5 °C)，外罩以透明之壓克力圓筒。實驗前，首先測出給藥前之反應時間(reaction time) ，經 5 分鐘後，再測之，二次反應時間差在 5 秒以內者篩選做此項實驗。

芍藥2.5 g /kg，5 g/kg (s.c.)給藥後 20 分鐘，將小白鼠置於上述熱板上，測定其開始有痛的反應所需時間，其判讀標準爲舔後脚，縮後肢或跳躍等。而臺灣藜蘆 30 mg/kg (i.p.)則分別與芍藥 2.5 g/kg (s.c.)併用後，測定其鎮痛作用。對照組則給生理食鹽水。

(2)醋酸法：使用體重 18 ～ 25 公克之雄性小白鼠，由腹腔注射0.7 %Acetic acid (0.1 ml/10g)，觀察並記錄小白鼠注射 10 分鐘後之重複腹肌肉收縮及所伴隨之後肢伸張次數(writhing response)。芍藥以不同劑量(2.5 g/kg，5 g/kg) 由皮下給藥後 20 分鐘，再給0.7 %Acetic acid ，觀察並記錄小白鼠後肢伸張次數。臺灣藜蘆 30 mg/kg (i.p.)分別與芍藥 2.5 g/kg，5 g/kg (s.c.)併用後 20 分鐘，再給0.7 %Acetic acid ，觀察並記錄小白鼠後肢伸張次數，與芍藥單獨給藥組比較之，對照組則給生理食鹽水。

五、臺灣藜蘆對芍藥由 hexobarbital 誘發的睡眠時間之影響

芍藥以不同劑量(2.5 g/kg , 5 g/kg ,s.c.)給藥 20 分鐘後，由腹腔注射 hexobarbital (100 mg/kg)以誘發睡眠。觀察並記錄從注射 hexobarbital 後至小白鼠之翻正反射(righting reflex) 消失的時間(onset)及翻正反射消失至恢復的時間(sleeping time)。臺灣藜蘆(30 mg/kg,s.c.) 分別與芍藥(2.5 g/kg 或 5 g/kg,s.c.)併用後，再以 hexobarbital

來誘發睡眠，觀察並記錄其睡眠時間，與芍藥單獨給藥組比較之，對照組給 0.5 % CMC 。

六、臺灣藜蘆對芍藥體溫降下作用之影響

本實驗選用體重 180 ～ 250 公克雄性大白鼠，投藥前之直腸溫度在 36.9 ～ 38.5 °C之範圍內者才篩選作爲實驗之用。實驗期間絕食絕水。芍藥以不同劑量（ 2.5 g／kg ， 5 g／kg ）由皮下給藥，給藥 20 分鐘後開始每隔 1 小時測定肛溫一次，連續 5 小時。臺灣藜蘆（ 30 mg／kg ,s.c. ）同時分別與芍藥（2.5 g／kg 或 5 g／kg,s.c.）併用之，其對大白鼠正常體溫的影響之測定方法如前，並與芍藥單獨給藥組比較之。對照組則給生理食鹽水。

七、芍藥與臺灣藜蘆併用時對一半致死量（LD 50 ）的影響

使用體重 18 ～ 25 公克之 ICR 雄性小白鼠，先由皮下投予芍藥 5 g／kg ， 20 分鐘後，再由腹腔給予不同劑量之臺灣藜蘆，依上述方法，測定芍藥與臺灣藜蘆併用時，在 24 小時內，可使實驗動物一半死亡之劑量及其 95 %可信限。

八、芍藥對臺灣藜蘆引起作嘔症狀發作時間及發作次數之影響

使用體重 18 ～ 25 公克 ICR 雄性小白鼠，由腹腔分別單獨投予臺灣藜蘆 15 mg／kg ; 30 mg／kg ; 45 mg／kg，測定其引起作嘔症狀（ retching movement）[15]發作時間及次數作爲對照組。另外先投與芍藥 5 g／kg (s.c.)， 20 分鐘後再由腹腔投予臺灣藜蘆 15 mg／kg ， 30 mg／kg 或 45 mg／kg ，測定其引起作嘔症狀之發作時間及發作次數，與對照組比較之。

九、芍藥對臺灣藜蘆引起自發運動量之影響

運動量之測定是使用體重 18 ～ 25 公克之 ICR 雄性小白鼠，使用「動物運動量測定裝置」記錄器（ MK-Animex Activity meter Model SE, Muromachi kikai Co. LTD.），將敏感度調整至 35 μA 以期能完全記錄小白鼠之各種活動行爲。每群 5 隻，臺灣藜蘆 15 mg／kg， 30 mg／kg 或 60 mg／kg（i.p.）；芍藥 2.5 g ／kg或 5 g／kg（s.c.），分別於上午八時及下午一時給藥，投藥後 15 分鐘將小白鼠放入測定裝置，5 分鐘後連續記錄 5 小時。對照組則給予生理食鹽水。

又芍藥 2.5 g／kg 或 5 g／kg（s.c.） 與臺灣藜蘆 30 mg／kg（i.p.） 於上午八時給予，投藥後 15 分鐘將小白鼠放入測定裝置，5 分鐘後連續 5 小時記錄觀察，以檢討其對運動量之影響。

十、芍藥與臺灣藜蘆併用對改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響

本項實驗所使用於改變腦內單胺系統之物質的劑量及時間分別爲：α-methyl-dl-p-tyrosine methylester HCl（α-MT, 100 mg／kg, i.p.） 2 小時前處理。 5-hydroxy-l-tryptophan（5-HTP, 50 mg／kg, i.p.）同時給予。溶於 0.5 % CMC 之 dl-p-chlorophenylalanine（PCPA, 200 mg／kg, i.p.）， 24 小時前處置。 pargyline HCl（ 50 mg／kg, i.p.）， 1 小時前處置。

溶於 0.5 % CMC 之 reserpine (5 mg/kg,i.p.)，20 小時前處置。

臺灣藜蘆 (30 mg/kg,i.p.) 單獨給予，及臺灣藜蘆 (30 mg/kg) 與芍藥 (5 g/kg,s.c.) 併用之後再和上述物質分別併用，依前法 (方法九) 測定其自發運動量。

十一、芍藥與臺灣藜蘆併用對大白鼠腦內單胺濃度之影響

使用體重約250 公克之雄性大白鼠，每組 5 隻。臺灣藜蘆 (30 mg/kg ,s.c.)，芍藥 (5 g/kg,s.c.) 各別投予，及臺灣藜蘆 (30 mg/kg) 與芍藥 (5 g/kg) 同時併用 (s.c.)，對照組給生理食鹽水，各別在上午八點至八點半間皮下注射，注射 30 分鐘，斷頭，取出全腦，依 Shibuya 法處理 (16)。即將腦組織在碎冰中保持冷凍，加入 5 ml 0.01 N HCl 及 0.5 ml EDTA $(Na)_2$ 後，以均質機 (Takashima ®) 研勻之，再加入 4 g NaCl，並以 12 ml n-butanol 抽取，經過振盪及離心後，取得 n-butanol 層，再加入 17 ml n-heptane 及 0.4 ml 0.025 N 之 HCl，振盪之，則腦組織單胺移入酸性水溶液層。而上述餘留 n-heptane 層則繼續以 0.2 ml 之 0.2 M tris-HCl buffer (PH=8.5) 振盪抽取並離心，可得單胺代謝物。

由上述方法分離所得腦內單胺 (norepinephrine , NE ; dopamine , DA ; 5-hydroxytryptamine , 5-HT) 及其代謝物 (homovanillic acid, HVA ; 5-hydroxy indole acetic acid , 5-HIAA) 以外標準法測定之。

本項實驗是使用高速液態層析儀 (HPLC model 440, Solvent Delivery system M45) (Waters Associates) 及檢出器 (Electrochemical Detectors LC-4B) (Bioanalytical system Inc.) 測定之。分離所用之 column 爲 μ-Bondapak phenyl (3.9 mm × 30 cm)，移動相之溶媒爲加有 PIC B_7 (Waters Associates) 之 methanol/water (3 : 97)，其流速爲 2.0 ml/min。分離溶出物面積之記錄係使用 Data Module M730 型。

結果

一、急性毒性試驗

小白鼠經由腹腔或皮下給予臺灣藜蘆後，觀察其中毒症狀，初期小白鼠之活動性減低，當劑量加大時 (腹腔或皮下大於 30 mg/kg) 會產生作嘔症狀。小白鼠經由口、腹腔或皮下給予芍藥後，初期僅有活動量抑制，劑量加大時並無明顯之行爲改變。

如表一所示，臺灣藜蘆及芍藥由不同途徑給藥時，在 24 小時內可使實驗動物一半死亡之劑量 (LD50) 及 95 % 可信限，臺灣藜蘆由腹腔給藥之 LD50 爲 325 mg/kg (276-382 mg/kg) 。芍藥口服給藥之 LD50 大於 15 g/kg，腹腔及皮下給藥之 LD50 皆大於 10 g/kg。

Tab. 1. LD50 and 95% confidence limits of VFR and PR in mice

Drugs	Route	LD50	(95% confidence limits)
VFR	I.P.	325mg/kg	(276-382 mg/kg)
PR	P.O.	>15g/kg	
	I.P.	>10g/kg	
	S.C.	>10g/kg	
VFR+PR	I.P.+ S.C.	112mg/kg	(107.6-116.7mg/kg)

二、臺灣藜蘆對芍藥由中樞神經興奮劑引起痙攣之影響

芍藥單獨給藥及併用臺灣藜蘆後，對三種中樞神經興奮劑引起痙攣之影響，如表 2.所示。

芍藥（5 g/kg ,s.c.）單獨給藥除能延長由 pentylenetetrazol 及 strychnine 引起痙攣的發作時間（$P<0.05$），並能延長由 pentylenetetrazol 產生強直性痙攣的時間（$P<0.01$），但對 picrotoxin 之作用無影響。芍藥（5 g/kg,s.c.）與臺灣藜蘆（30 mg/kg）併用後，可縮短由 pentylenetetrazol 產生強直性痙攣時間（$P<0.05$），亦會縮短由 strychnine 引起痙攣的發作（$P<0.05$）及死亡時間（$P<0.001$），而對 picrotoxin 則僅能縮短強直性痙攣的發作時間。

Table 2. Anticonvulsive Effect of VFR on PR in mice

		Drugs	C.C.(min)	T.D.(min)	D/N
pentylenetetrazol (120 mg/kg, i.p.)		Saline	0.80±0.08	4.01±0.44	10/10
	a)	PR	1.09±0.08*	7.69±1.00**	8/10
	b)	PR+VER	1.11±0.07	4.38±0.64*	10/10
strychnine nitrate (2 mg/kg, i.p.)		Saline	0.98±0.08	1.75±0.17	10/10
	a)	PR	1.43±0.18*	1.96±0.12	10/10
	b)	PR+VFR	0.98±0.07	1.19±0.16**	10/10
picrotoxin (4 mg/kg, i.v.)		Saline	1.77±0.18	4.90±0.72	9/10
	a)	PR	1.84±0.11	5.77±1.00	9/10
	b)	PR+VFR	2.64±0.19**	4.71±5.47	10/10

Mean±S.E. (n=10)
O.C.:Onset of Convulsion
T.D.:Time to death
D/N :No. of death/No. of animal tested
*P<0.05 ** P<0.01

PR: 5 g/kg, S.C.
VFR:30 mg/kg, S.C.
a) compared with control group
b) compared with PR group

三、臺灣藜蘆對芍藥鎮痛作用之影響

如表 3.、4.所示：(1)熱刺激： 2.5 g/kg之芍藥（s.c.）對熱刺激所引起的痛無抑制作用，與臺灣藜蘆（30 mg/kg,s.c.）併用後亦不具鎮痛作用。而5 g/kg 之芍藥（s.c.）在 40 及 60

分鐘有明顯鎮痛效果，與臺灣藜蘆（30 mg/kg,s.c.）併用後，其鎮痛效果消失。(2)如表4所示化學刺激：芍藥（2.5 g/kg,s.c.）對注射醋酸至腹腔所引起的腹部扭動數之保護率爲43.58％，與臺灣藜蘆併用後則降爲36.18％，而加倍劑量之芍藥（5 g/kg,s.c.）對醋酸引起痛的保護率爲59.14％，與臺灣藜蘆併用後則降爲43.99％。

Table 3. Analgesic effect of PR and combined with VFR in mice. (Hot plate method)

	Control (Second)	PR 2.5g/kg (S.C.)[a]	PR 5g/kg (S.C.)[a]	PR 2.5g/kg (S.C.)[b] + VFR 30 mg/kg (I.P.)	PR 5g/kg (S.C.)[b] + VFR 30 mg/kg (I.P.)
20min	13.12+2.68	10.58±0.99	13.75±1.39	9.52±0.92	10.75±2.27
40min	4.75±0.75	8.46±0.34	10.75±0.92***	8.11±0.33	8.69±1.65
60min	6.00±0.91	8.41±0.52	13.13±2.34*	7.60±0.55	7.63±1.51

Mean ± S.E. *P < 0.05, ***P < 0.001

a) Compared with control group

b) Compared with PR group

Table 4. Analgesic effect of PR and combined with VFR on the writhing symptom of mice.

Drug	Total no. of writhing (for 10 min)	Percent protection
Control	36.71±3.05	
PR 2.5g/kg	20.71±2.86	43.58%
PR 5g/kg	15.00±5.69	59.14%
PR 2.5g/kg + VFR 30 mg/kg	23.43±2.03	36.18%
PR 5g/kg + VFR 30 mg/kg	20.56±5.72	43.99%

Mice were treat with PR 2.5g/kg, 5g/kg (S.C.) and VFR 30mg/kg (I.P.) 40 minutes before administrating 0.7% Acetic acid (I.P.)

Mean±S.E. (n=10)

四、臺灣藜蘆對芍藥由hexobarbital 誘發睡眠時間之影響

芍藥單獨給藥及併用臺灣藜蘆後，對 hexobarbital 誘發睡眠時間之影響如表5.所示。

芍藥2.5 g/kg(i.p.) 不影響hexobarbital 誘發睡眠之時間，而芍藥5 g/kg(i.p.) 則能縮短由hexobarbital 誘發睡眠的發作時間（P＜0.001），並能延長其睡眠時間（P＜0.001

）。與臺灣藜蘆併用後，能使芍藥延長 hexobarbital 之睡眠時間縮短之（ P＜ 0.01 ）。

Tab. 5. Effect of PR, VFR and Their Combination on Hexobarbital induced Hypnosis in mice

Drug	Dose(g/kg) S.C.	Onset (min.)	Sleeping time (min.)
Control	-	8.52 ±0.48	37.70 ±2.13
a)PR	2.5	9.61 ±0.44	42.00 ±2.12
a)PR	5	7.02*** ±0.53	48.30*** ±1.56
b)PR+VFR	2.5+0.03	8.40 ±0.38	40.30 ±1.41
b)PR+VFR	5+0.03	10.24 ±0.38	40.50** ±1.45

Mean ± S.E. (n=10)
onset: righting reflex disappear.
Sleeping time: time of onset to righting reflex recovery.
**P ＜0.01 ***P ＜ 0.001 a) compared with control group
b) compared with group

五、臺灣藜蘆對芍藥降體溫作用之影響

芍藥單獨給藥及併用臺灣藜蘆後，對大白鼠正常體溫之影響，如表6.所示。

芍藥（2.5 g/kg 及 5 g/kg,s.c. ）單獨給藥，對大白鼠正常體溫有下降作用。而臺灣藜蘆（ 30 mg/kg,s.c.）對大白鼠正常體溫亦有下降作用。芍藥與臺灣藜蘆併用後其體溫下降作用比二者單獨給藥時對體溫的影響更顯著（ P＜0.001 ）。

Tab. 6 Hypothermic Effects of PR,VFR and Their Combination on Rat

Drugs	Dose(g/kg) S.C.	No. of animals	Time after administration (hr.) 1	2	3	4	5
Control		12	37.81 ±0.15	37.74 ±0.11	37.81 ±0.11	37.74 ±0.05	37.58 ±0.13
a)PR	2.5	6	37.30 ±0.27	37.20* ±0.19	37.50 ±0.22	37.73 ±0.12	37.90 ±0.18
a)PR	5	6	37.12* ±0.28	37.22 ±0.25	37.40 ±0.15	37.90 ±0.18	37.98 ±0.20
a)VFR	0.03	6	36.72** ±0.25	37.52 ±0.13	37.70 ±0.23	38.00 ±0.30	38.83 ±0.27
b)PR+VFR	2.5+0.03	6	35.52*** ±0.36	35.55*** ±0.27	36.68 ±0.28	37.38 ±0.11	37.93 ±0.20
b)PR+VFR	5+0.03	6	34.83*** ±0.15	35.37*** ±0.47	36.22 ±0.32	37.00 ±0.17	37.32 ±0.17

Mean±S.E.(n=10) *P＜0.05 **P＜0.01 ***P＜ 0.001 a) compared with control group
b) compared with group

六、芍藥與臺灣藜蘆併用時對一半致死量（LD 50）的影響

如表 1.所示，臺灣藜蘆單獨給藥之 LD50 爲 325 mg／kg ，芍藥之 LD50 大於 10 g／kg ，兩者併用後，芍藥能使臺灣藜蘆之 LD50 降爲 112 mg／kg（107.6 - 116.7 mg／kg）。

七、芍藥對臺灣藜蘆引起作嘔症狀發作時間及發作次數之影響

如圖 1.所示，臺灣藜蘆靜脈注射，其作嘔發作時間隨劑量增加而縮短。當芍藥分別與臺灣藜蘆（15 或 30 mg／kg，i.v.）併用後對臺灣藜蘆所引起作嘔症狀發作時間縮短（P < 0.05，P < 0.001）。如圖 2.所示，臺灣藜蘆靜脈注射所引起作嘔次數隨著劑量增大而增多。當與芍藥併用後，其作嘔次數顯著增加（P < 0.01 ，P < 0.001）。

八、芍藥對臺灣藜蘆引起自發運動量之影響

如圖 3.所示，臺灣藜蘆（15,30 或 60 mg／kg）隨劑量之增大而相對的於給藥後 60 分鐘對小白鼠自發運動量有抑制作用（P < 0.01 ，P < 0.001）。如圖 4.所示，2.5 g／kg 之芍藥對小白鼠自發運動量在統計學上無意義，5 g／kg 之芍藥則對小白鼠給藥 60 分鐘後之自發運動量有抑制（P < 0.01 ）。

如圖 5.所示，臺灣藜蘆（30 mg／kg）與芍藥（5 g／kg）併用後 60 分鐘對小白鼠自發運動量之抑制作用比單獨服用臺灣藜蘆（30 mg／kg）抑制作用更爲顯著（P < 0.05 ）。

九、芍藥與臺灣藜蘆併用對改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響

芍藥與臺灣藜蘆併用，對改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響，其結果如圖 6.：

1.臺灣藜蘆與 pargyline 併用後小白鼠之自發運動量比單獨服用 pargyline 爲低（1725 ± 307 及 787 ± 196 ，P < 0.05），當芍藥與臺灣藜蘆和 pargyline 三者併用後，其自發運動量呈現更顯著抑制現象（507 ± 56，P < 0.05）。

2.臺灣藜蘆與 α-MT 併用對小白鼠自發運動量與 α-MT 單獨給藥比較無抑制作用（852± 81 及 614 ± 66），當芍藥與臺灣藜蘆和 α-MT三者併用後，其自發運動量與臺灣藜蘆和 α-MT 者無統計差異（555 ± 84）。

3.臺灣藜蘆與 5-HTP 併用後小白鼠之自發運動量比單獨服用 5-HTP 爲低（1401 ± 199 及 859 ± 71 ，P < 0.05），當芍藥與臺灣藜蘆和 5-HTP 三者併用後，其自發運動量降爲 606 ± 66（P < 0.05）。

4.臺灣藜蘆與 PCPA 併用後，其自發運動量比單獨服用PCPA 爲低（2906 ± 309 及 1951 ± 225 ，P < 0.05）當芍藥與臺灣藜蘆和 PCPA 三者併用，其自發運動量降爲986 ± 138（P < 0.01 ）。

5.臺灣藜蘆與 reserpine 併用後，其自發運動量與 reserpine 本身無差異（1249 ± 184 及

992 ± 73)，當芍藥與臺灣藜蘆和 reserpine 三者併用後，其自發運動量顯著減少 (992 ± 73 及 743 ± 59 ， P < 0.05) 。

十、芍藥對臺灣藜蘆併用對大白鼠腦內單胺濃度之影響

如表 7.、圖 7.所示，臺灣藜蘆 (30 mg/kg ,s.c.)，芍藥 (5 g/kg, s.c.) 於投藥後 30 分鐘後，對大白鼠腦內單胺：Dopamine (DA) , Serotonin (5-HT),Norepinephrine (NA) 濃度無變化。但臺灣藜蘆 (30 mg/kg,s.c.) 可使5- HT之代謝物 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 濃度增加 (P < 0.05) 。而芍藥 (5 g/kg,s.c.) 則對代謝物濃度無影響。當臺灣藜蘆 (30 mg/kg,s.c.) 與芍藥 (5 g/kg,s.c.) 併用時，對單胺濃度無影響，但可使單胺代謝物 homovanillic acid (HVA)及5-HIAA之濃度增加 (P < 0.01 ， P < 0.05) 。

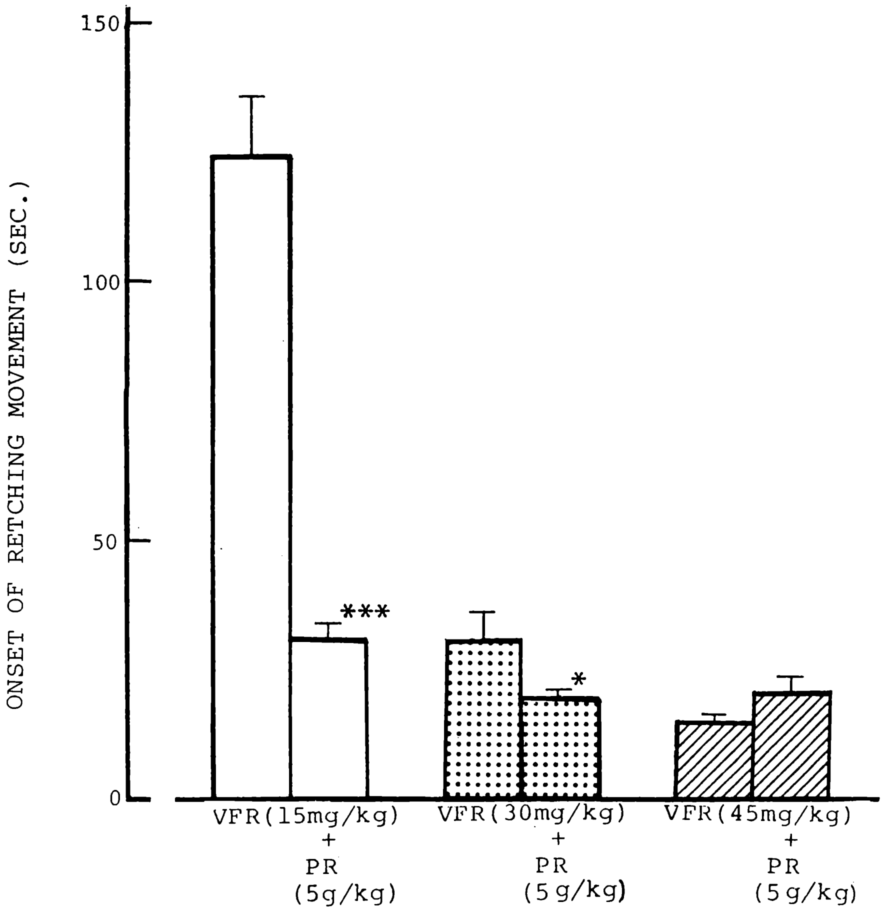

Fig. 1 The influence of PR on the onset of retching movement produced by VFR. Vertical bars represent the mean ± S.E. (n=10) * P<0.05 *** P<0.001 compared with each control group respectively.

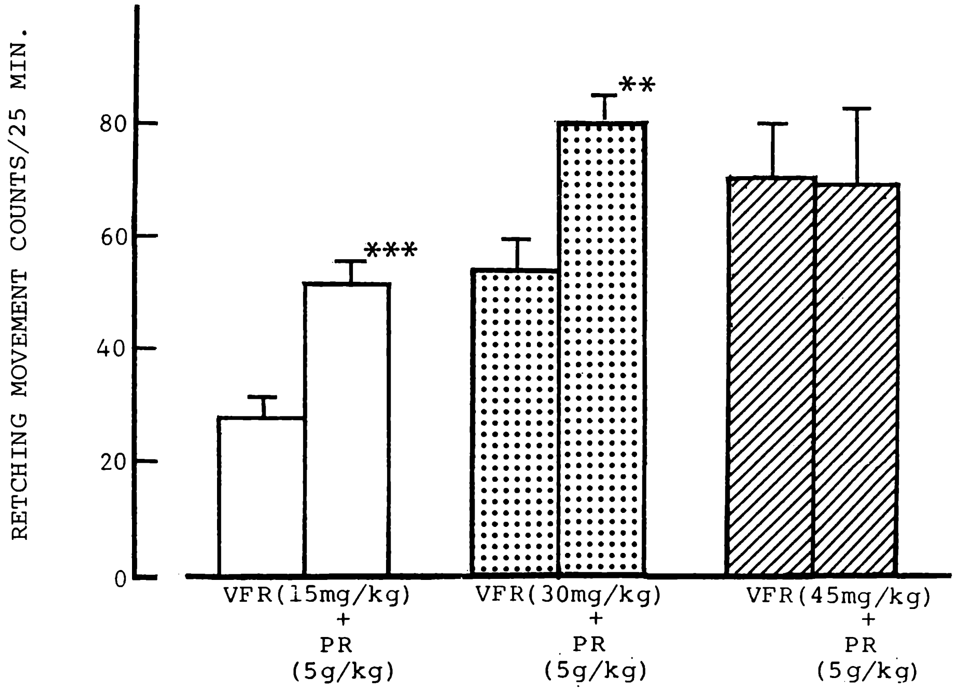

Fig.2 The influence of PR on the retching movement counts produdedby VER. Vertical bars represent the mean ± S.E. (n=10) **P<0.01 *** P<0.001 compared with each control group respectively.

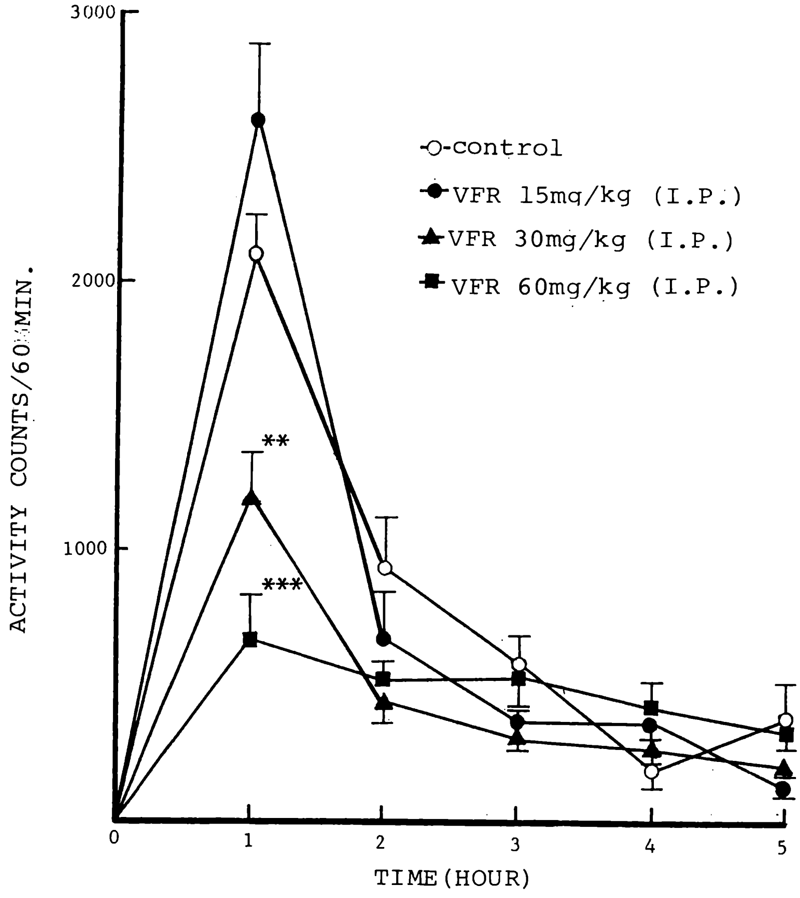

Fig.3 Effect of VFR on locomotor activity in mine. Vertical bars represent mean ± S.E. * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001 compared with control group at the same period(n=10).

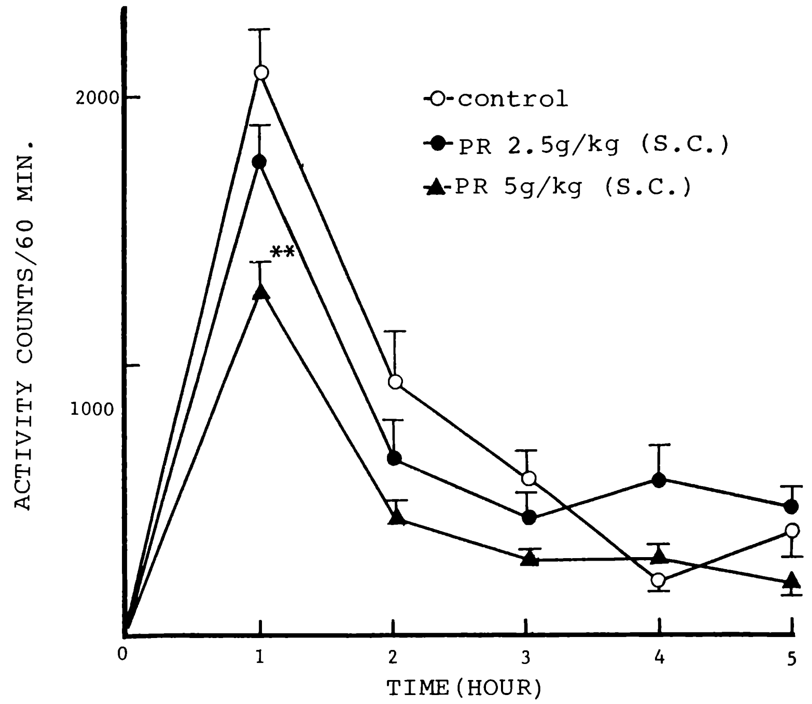

Fig.4 Effect of PR on the locomotor activity in mice. Vertical bars represent mean ± S.E. ** P<0.01 compared with control group at the some period(n=10).

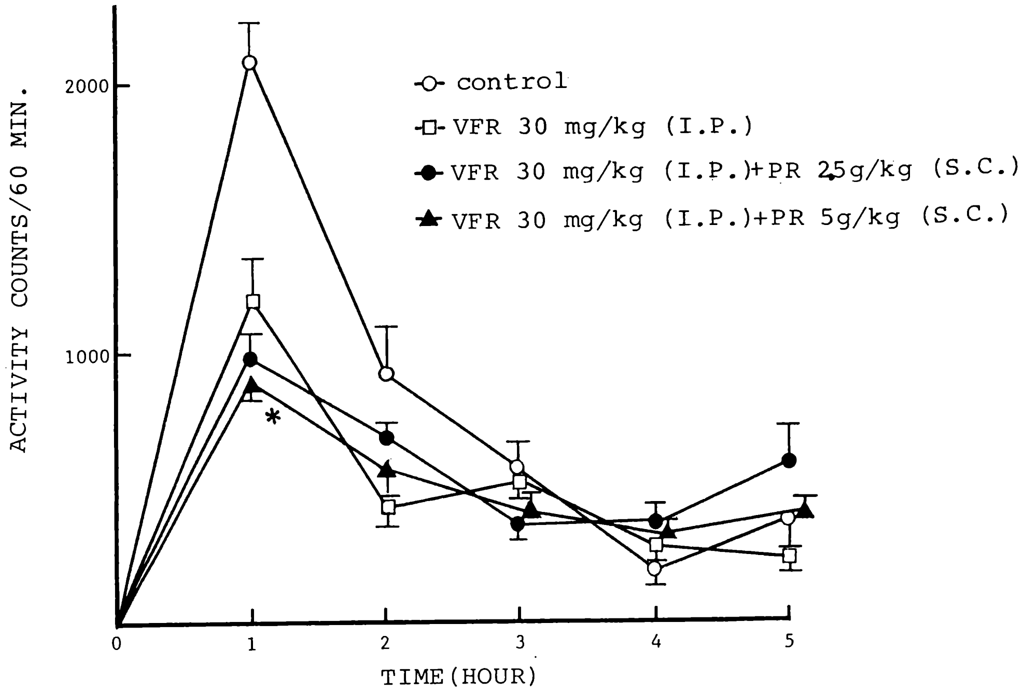

Fig.5 The influence of PR on the locomotor activity produced by VFR in mice. Vertical bars represent mean ± S.E. * P<0.05 compared with VFR group to the same period(n=10).

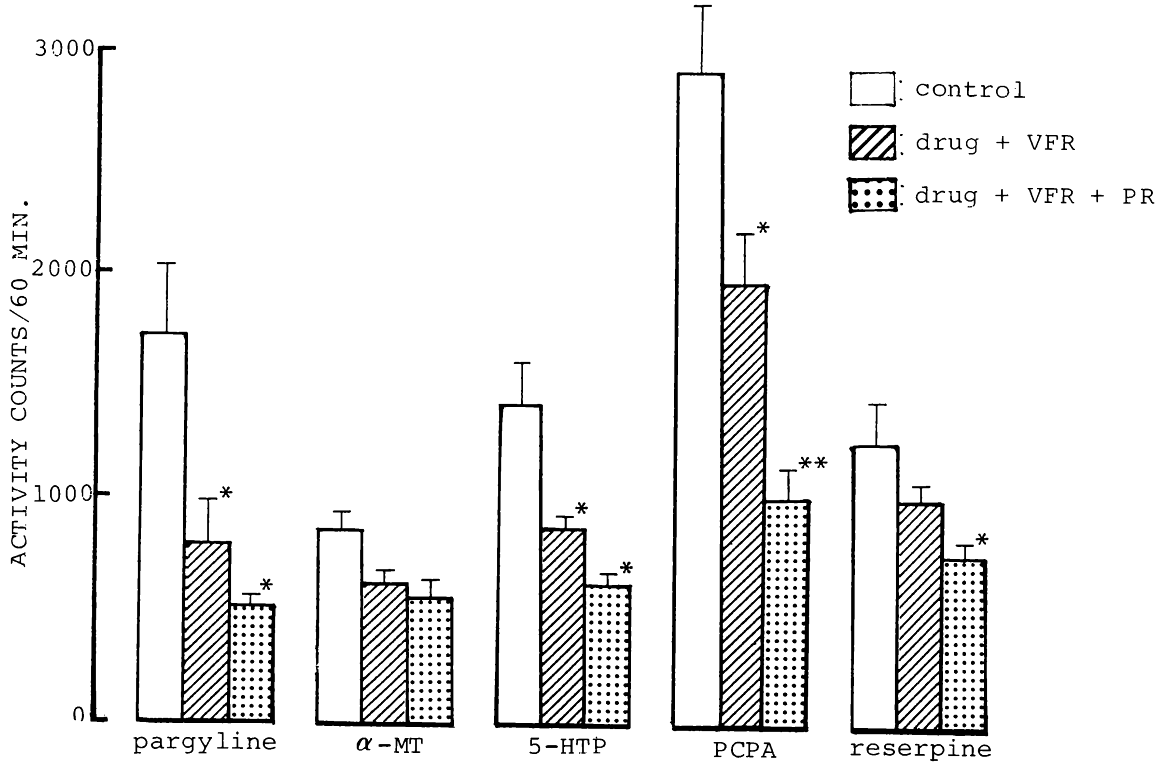

Fig. 6 Effect of various drugs on the locomotor activity produced by VFR and PR+VFR in mice (n=10).
Different groups of mice were pretreated (or simultaneously treated) with drugs, then they received either VFR 30mg/kg s.c. or VFR 30mg/kg s.c. +PR 5g/kg s.c. The drugs were pargyline (50mg/kg s.c., 1 hr before), α-MT (100mg/kg i.p., 2 hr before), 5-HTP (50mg/kg i.p., simultaneously), PCPA (200mg/kg i.p., 24 hr before), reserpine (5mg/kg i.p., 20 hr before).
The statistic significance (P, *$P<0.05$, **$P<0.01$) is shown that each drug combined with VFR was compared with control group of each drug, or each drug combined with VFR+PR was compared with VFR group, respectively.

Tab. 7. Effect of VFR, PR and their combination on monoamines and metabolites in rat brain

	control(%)	VFR 30mg/kg	PR 5 g/kg	VFR 30mg/kg + PR 5 g/kg
DA	100.00± 3.41	86.42± 5.18	108.1± 6.30	91.84± 3.40
5-HT	100.00± 4.32	96.91± 3.24	87.65± 4.58	98.84± 5.47
NA	100.00±11.23	119.85±19.62	117.94± 6.80	108.50± 8.37
HVA	100.00±11.00	105.69± 7.45	134.8±19.9	191.3 ±21.89**
5-HIAA	100.00±14.80	178.32±25.67*	127.79±18.29	164.18±19.16*

Mean ± S.E. (n=6)
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ compared with control group

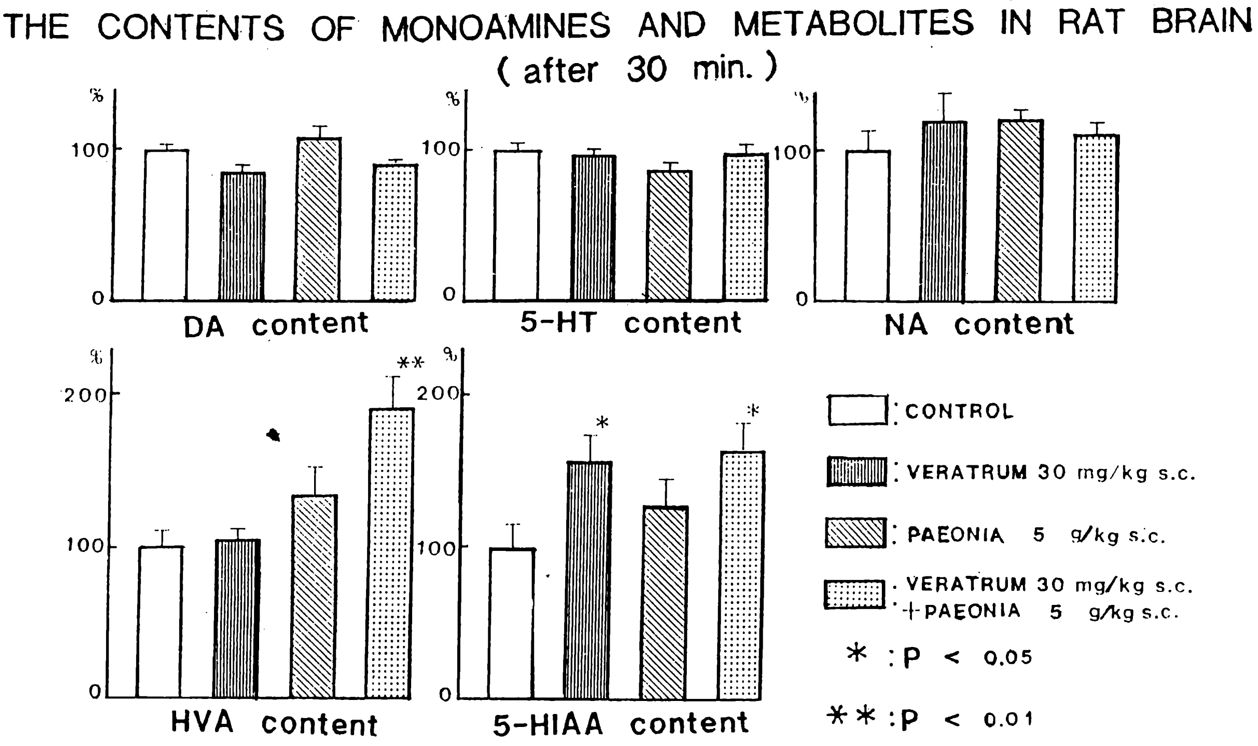

Fig. 7 Effect of VFR, PR, and VFR+PR on whole brain monoamine levels of rats. Rats were decapitated 30 minutes after administration of VFR, PR alone or VFR+PR simultaneously. Each column is shown the increased percentage of monoamines or its metabolites (control group is considered as 100%). Each bar represents the mean±S.E. of each group (n=6)

討 論

中國藥材之運用在處方配合上爲增強效能或抑制毒性，乃有所謂藥之七情。其中相反藥，古來文獻即有十八反，而中醫藥界對於中藥的配伍，一直恪遵本草中所述十八反之戒，視爲禁忌。相反之意義，依陶弘景曰：「相反者，則彼我交讎，必不宜合。」千金方曰：「草石相反，使人迷亂，力甚刀創。」太平聖惠方曰：「反惡藥同用，病既不瘳，遂傷患者。」可見古人之觀念，認爲相反藥物均爲絕對的不能配伍。然相反藥物中其相反作用之機轉未能完全了解，且非完全產生毒性致人於死，故必須各別加以究明，以求印證古說。

本所謝明村，林文川[2]等曾探討十八反藥之「諸參辛芍叛藜蘆」，就臺灣藜蘆與苦參對於中樞神經系統相互作用之藥理學研究，顯示兩者對於中樞神經系統有其拮抗性相互作用。本研究則就芍藥與臺灣藜蘆二種藥材，運用藥理學方法，以進一步探討中藥相反藥之意義。

本研究是針對臺灣藜蘆與芍藥併用，以芍藥之抗痙攣、鎮痛、鎮靜及降體溫作用；以及臺灣藜蘆之毒性（LD50），作嘔症狀（retching movement）[15]之發作時間、發作次數，對自發運動量之影響及對於大白鼠腦內單胺濃度之影響作爲實驗反應判定之指標。

芍藥之急性毒性試驗之結果，其口服、腹腔及皮下之LD50 均大於10 g/kg，顯示毒性甚低。又芍藥能拮抗 pentylenetetrazol 所引起之痙攣。芍藥拮抗 pentylenetetrazol 引起痙攣之作用係與其所含主成分 paeoniflorin 有關（高木氏[8]）。Pentylenetetrazol 爲直接作用於細胞膜而縮短突觸之乏興奮期[17]，且其主要作用部位係於MRF（mesencephalic reticular formation），爲 GABA 拮抗劑[18]。臺灣藜蘆亦有抗 penteylenetetrazol 引起痙攣之作用，臺灣藜蘆能拮抗芍藥對 pentylenetetrazol 之作用。

芍藥能拮抗 strychnine 引起之痙攣。Strychnine 對 spinal cord 有顯著作用，能阻斷突觸後抑制，爲 glycine 拮抗劑[19]。臺灣藜蘆對 strychnine 無作用，但臺灣藜蘆能拮抗芍藥對 strychnine 之作用。

芍藥亦能對抗 picrotoxin 所引起之痙攣。Picrotoxin 主要作用於腦幹，可阻斷突觸前抑制，爲 GABA 拮抗劑[20]。臺灣藜蘆對 picrotoxin 無作用，但臺灣藜蘆能加強芍藥對 picrotoxin 之作用。

由本實驗結果顯示芍藥能縮短 hexobarbital 誘發睡眠發作的時間，並能延長其睡眠時間。其作用原因倒底是有中樞抑制或抑制肝臟對 hexobarbital 之代謝應加以進一步研究。但本實驗另一結果顯示芍藥亦有鎮痛作用，與本草之「止痛，治腹痛，脇下痛，腰痛」等鎮痛功效相吻合，且高木氏指出芍藥之鎮靜、鎮痛作用與其主成分 paeoniflorin 有關[8]。又由本實驗結果，芍藥能降低大白鼠正常體溫，故芍藥抑制中樞神經之可能性甚高。臺灣藜蘆能拮抗芍藥之鎮靜、鎮痛並加強其降體溫作用，兩者相互作用之機轉亦有待更進一步的探討。

本研究目的探討臺灣藜蘆與芍藥併用，對毒性及作嘔症狀之影響，由本實驗結果臺灣藜蘆之 LD50 腹腔給藥爲 325 mg/kg ，但與芍藥併用後，對小白鼠之 LD50 爲 112 mg/kg ，顯示毒性增強。又臺灣藜蘆單獨給藥，其作嘔症狀發作次數隨著劑量加大而增加，當與芍藥併用後，其作嘔症狀發作次數有增加的傾向。已知臺灣藜蘆引起作嘔症狀與其所含成分有關[20]，芍藥能增加臺灣藜蘆之作嘔次數之作用原因爲何尚待求證。據Gourzis氏指出Rauwoloid 能提高狗產生作嘔症之ED50，即提高其 emetic threshold[21]。由本實驗結果顯示 reserpine 能減少臺灣藜蘆之作嘔次數，芍藥能將臺灣藜蘆與 reserpine 併用後減少作嘔次數之現象反轉之。由以上結果顯示芍藥與臺灣藜蘆併用，影響臺灣藜蘆之作嘔次數與中樞有關。

本實驗爲探討臺灣藜蘆對小白鼠自發運動量的影響，由實驗結果發現，小劑量之臺灣藜蘆（15 mg/kg）給藥 60 分鐘後對小白鼠自發運動量之影響，統計上無意義。當劑量加大（大於 30 mg/kg）時，有明顯的作嘔症狀產生，此症狀可干擾小白鼠之自發運動量，而使自發運動量降低。若利用併用一些改變腦內單胺系統物質所引起自發運動量變化及芍藥與臺灣藜蘆併用後對腦內單胺濃度之影響，將有助於芍藥與藜蘆間作用機轉之闡明。

爲進一步探討臺灣藜蘆與芍藥對腦中樞 catecholaminergic 與 serotonergic system 之影響，故使用與此二系統有關之單胺氧化酶抑制劑—— pargyline,pargyline 會影響 catecholamine 及 serotonin 之濃度[22]。在本實驗，pargyline 呈現運動量抑制現象，臺灣藜蘆能顯著加強 pargyline 對運動量之抑制現象，而芍藥與臺灣藜蘆併用能使 pargyline 的運動量更抑制

，顯示芍藥與臺灣藜蘆併用能影響 catecholaminergic 及 serotonergic system 之活性。其次探討對 catecholaminergic system之影響，故使用 tyrosine hydroxylase 抑制劑——α-methyl-p-tyrosine（α- MT）。α -MT能阻斷 catecholamine 之合成，而使小白鼠自發運動量減少[23]。臺灣藜蘆不影響α -MT的運動量，而芍藥能增加臺灣藜蘆與α-MT 併用之運動量抑制現象，但不具統計上之意義。由此顯示芍藥與臺灣藜蘆併用，對腦內 catecholaminergic system 影響較弱。reserpine 可使腦內貯存的單胺排空，而產生運動量抑制作用。臺灣藜蘆與 reserpine 併用時，能降低 reserpine 之運動量，但統計上無意義。芍藥能增加臺灣藜蘆與 reserpine 併用運動量之抑制現象。由以上結果顯示芍藥與臺灣藜蘆併用對自發運動量之影響與中樞有關。

又再探討與 serotonergic system之關係，因腦內 serotonin 與 catecholamine 之間有某種關係存在，serotonin 可影響 catecholamine 的各種行為[24]。當投予 p-chlorophenylalanine（PCPA）——為 tryptophan hydroxylase 抑制劑，使腦內 serotonin 濃度降低[25]，反可引起 catecholamine增加而使自發運動量增加[25][26][27]，而這種作用可因投予 serotonin 之前驅物質 5-hydroxytryptophan(5-HTP) 所反轉。臺灣藜蘆可拮抗 PCPA 所造成 catecholamine 增加之運動量增加，且與芍藥併用後能更加強其拮抗作用。臺灣藜蘆可加強投與 5-HTP 所引起運動量減少的作用，且此作用可因與芍藥併用而更明顯。由以上結果顯示芍藥與臺灣藜蘆併用對中樞 serotonergic system 影響較顯著。

探討臺灣藜蘆併用芍藥後，對腦內單胺濃度之變化，臺灣藜蘆單獨給藥，對大白鼠腦內單胺濃度無變化，但能增加代謝物（5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA）之濃度，與芍藥併用後對於腦內單胺濃度亦無變化，但更能顯著增加代謝物（homovanillic acid, HVA及5-HIAA）之濃度。由以上結果顯示臺灣藜蘆與芍藥併用後，可能增加腦內 dopamine 之轉換率。

綜合上述，臺灣藜蘆與芍藥併用對腦內單胺系統物質所引起自發運動量之影響及腦內單胺濃度之變化，顯示其對自發運動量之影響與中樞有關，且與 serotonergic system 關係較密切。

參考文獻

(1) 南北朝・陶弘景：集注神農本草經（小島尚眞，森立之重輯），卷 1 ， 13-17 ， 1972 ，橫田書局，大阪，日本。

(2) Lin, W.C., Hsieh, M.T, Tsai, H.Y., and Chen. C.F.: The pharmacological Studies in Central Nervous System on the Interaction of Taiwanese Veratri Formosani Rhizoma and Sohporae Radix. Amer. J. Chi. Med., 12: 124–135, 1984.

(3) 曹圭瓚：日本藥理學會雜誌， 29, 58, 1939.

(4) 細野史郎・坂口弘。內炭精一：芍藥甘草湯の研究，日本東洋醫學會雜誌 3(No. 1), 1,(1953); 5(No. 4), 1, (1955); 7(No. 2), 12(1956).

(5) 赤羽治郎・猿橋泰・河村敏郎：芍藥エキスの藥理學的研究，信州醫學雜誌 8, 780 (1959).

(6) Shibata, S., and Nakahara, M.: Studies on the constituents of Japanese and Chinese crude drugs. VIII. Paeoniflorin, A glucoside of Chinese Paeony Root. (1). Chem. Pharm. Bull. 11, 372–378, 1963.

(7) Shibata, S., Aimi, N., and Nakahara, M.: Studies on the constituents of Japanese and Chinese crude drugs. IX. Paeoniflorin, A glucoside of Chinese Paeony Root. (2). Chem. Pharm. Bull. 11, 379–381, 1963.

(8) 高木敬次郎・原田正敏：芍藥の藥理學的研究（第 1 報）ペオニフロソニの中樞作用ねみひ甘草成分FM100との併用效果，日本藥學雜誌 89(7), 879-886, 1969.

(9) 清・孫星衍：神農本草經，卷 2 ， 8-9 ， 1976，五洲出版社，臺北，臺灣。

(10) Benforado, J.M.: The veratrum alkaloids. In, Physiological Pharmacology. Vol. 4, The Nervous System-Part D: Autonomic Nervous System Drugs. (Root, W.S., and Hofmann, F.G., eds) Academic Press, Inc., New York, 331–398, 1967.

(11) Krayer, O., and Acheson, G.H.: The pharmacology of the veratrum alkaloids, Physiol. Rev. 26 : 383–446, 1946.

(12) Minchin, M.C.: Veratrum alkaloids as transmitter-releasing agents. J. Neurosci. Method. 2: 111–121, 1980.

(13) Levi, G., Gallo, V., and Raiteri, M.: A reevalution of veratridine as a tool for studying the depolarization-induced release of neurotransmitters from nerve endings. Neurochem, Res. 5: 281–295, 1980.

(14) Litchfield, J.T., and Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose-effect experiment. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99–113, 1949.

(15) Shibuya, T., Sato, K., and Salafsky, B.: Simultaneous measurement of biogenic amines and related compounds by high performance liquid chromatography (HPLC). Intern. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxi., 20(7): 297–301, 1982.

(16) Swiss, E.D.: The emetic properties of veratrum derivatives. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 104: 76–86, 1952.

(17) Esplin, D.W. and Curto, E.M.: Effects of trimethadione on synaptic transmission in the spinal cord; Antagonism of trimethadione and pentylenetetrazol . In, The Pharmacological Basis of Therapeutics,6th ed. (Gilman A.G., Goodman, L.S., Gilman, A., eds) Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 588, 1980.

(18) Velasco, F., Velasco, M., and Romo, R.: Push-pull perfusion of pentylenetetrazol in the brain stem of encephale isole cats. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 56(5), 521–527, 1983.

(19) Johnston, G.A.R.: Neuropharmacology of amino and inhibitory transmitters. In, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed. (Gilman A.G., Good-man, L.S., Gilman, A., eds) Macmillan Publishing Co., Ind., New York, 586–587, 1980.

(20) Tanaka, K.: Studies on veratrum alkaloids. XX. Actions of veratrum alkaloids upon the central nervous system of mice. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 113: 89–99, 1955.

(21) Gourzis, J.T.: Influence of Rauwiloid, an alkaloidal extract of Rauwolfia Serpentina, on veratrum-induced emesis in dogs. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 113: 24, 1955.

(22) Breese, G.R., Cooper, B.R., and Mueller, R.A.: Evidence for involvement of 5-hydroxytryptamine in the action of amphetamine. Br.J. Pharmacol. 52: 307–314, 1974.

(23) Dominic, J.A., and Moore, K.E.: Acute effects of α-methyltyrosine on brain catecholamine levels and on spontaneous and amphetamine-stimulated motor activity in mice. Arch. Int. Pharmacodyn. 178: 166–176, 1969.

(24) Pycock, C.T., Horton, R.W., and Carter, C.J.: Interactions of 5-hydroxytryptamine and γ- aminobutyric acid with dopamine. In, Advance in Biochemical Psychopharmacology. 19: 323-341, 1978.

(25) Koe, B.K., and Weissman, A.: P-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 154: 95–104, 1966.

(26) Mabry, P.D., and Campbell, B.A.: Serotonergic inhibition of catecholamine-induced behavioral arousal. Brain. Res. 49: 381–391, 1973.

(27) Segal, D.S.: Differential effects of p-chlorophenylalanine on amphetamine induced locomotion and stereotype. Brain. Res. 116: 267–276, 1976.

THE PHARMACOLOGICAL STUDIES ON THE INTERACTIONS BETWEEN TAIWANESE VERATRI FORMOSANI RHIZOMA AND PAEONIAE RADIX ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Yuh-Fung Chen, Huei-Yann Tsai, Ming-Tsuen Hsieh and Ho-Chan Chen

Department of Pharmacology, Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences China Medical College, Taichung, Taiwan, R.O C.

The usage of Chinese crude drugs has its basic theories and accumulated experiences. In Pentsaos, eighteen pairs of drugs are recorded to have opposed action. Shiang-Faan (相反)is considered to be absolutely incompatible in traditional prescription.

Previously, the pharmacological interactions between Veratri Formosani Rhizoma (VFR) and Sophorae Radix (SR) on central nervous system have suggested in our laboratory. In this study we attempt to explore the interactions between Veratri Formosani Rhizoma (VFR) and Paeoniae Radix (PR) with modern pharmacological method in order to search for the meaning of Shiang-Faan in Chinese crude drugs. The following results are obtained:

1. The LD50 and 95% confidence limit of VFR (i.p.) is 325 mg/kg (276-382 mg/kg). The LD50 and 95% confidence limit of PR (p.o., i.p., s.c.) is over 10 g/kg. When VFR combined with PR (5 g/kg, s.c.) the LD50 and 95% confidence limit of VFR (i.p.) is 112 g/kg (107.6—116.7 mg/kg). The toxicity of VFR can be enhanced by combined with PR (5 g/kg, s.c.)
2. The convulsion induced by pentylenetetrazol or strychnine is antagonized by PR (5 g/kg, s.c.). The anticonvulsive effect of PR is antagonized by combined with VFR (30 mg/kg, i.p.).
3. PR (5 g/kg, s.c.) has analgesic effect on the pain induced by thermal or chemical stimulation. The analgesic effect of PR is antagonized by combined with VFR (30 mg/kg, i.p.).
4. PR (5 g/kg, s.c.) can significantly increase the sleeping time induced by hexobarbital. This effect of PR is antagonized by combined with VFR (30 mg/kg, s.c.).
5. PR (5 g/kg, s.c.) has a hypothermic effect which is antagonized by combined with VFR (30 mg/kg, s.c.).
6. The onset of retching movement produced by VFR (15 mg/kg, 30 mg/kg, i.v.) can be significantly shortened by combined with PR (5 g/kg s.c.). The numbers of retching movement produced by VFR (15 mg/kg, 30 mg/kg, i.v.) can be significantly increased by combined with PR (5 g/kg, s.c.).
7. The locomotor activity of mice treated with VFR (30 mg/kg, 60 mg/kg, i.p.) is de-

creased at 60 minutes. And it is diminished more significant when VFR combined with PR (5 g/kg, s.c.).

8. The locomotor activity of VFR (30 mg/kg, i.p.) can be decreased by pretreated with pargyline 50 mg/kg (i.p., 1 hr. before), α-MT 100 mg/kg (i.p., 2hr. before), 5-HTP 50 mg/kg (i.p. simultaneously), PCPA 200 mg/kg (i.p., 24 hr. before) or reserpine 5 mg/kg (i.p., 20 hr. before). These locomotor activities of VFR can be decreased more prominent, if simultaneously administrated with PR (5 g/kg, s.c.).
9. The concentrations of NA, DA and 5-HT in rat brain are not affected by VFR (30mg/kg. s.c.), but the concentration of 5-HIAA (metabolite of 5-HT) is increased. When VFR concurrently administrated with PR (5 g/kg, s.c.), the concentrations of these monoamines are not affected. However, the concentrations of HVA (metabolite of DA), 5-HIAA can be increased more significant.

From the above results, we find that the anticonvulsive, analgesic, and hypothermic effects of PR can be antagonized by VFR. The toxicity, number of retching movement, changes of locomotor activity, the concentration of monoamines' metabolites of VFR can be potentiated by PR. We suggest that VFR and PR have interactions on central nervous system, which may be correlative with serotonergic system. Therefore, the incompatibility of VFR and PR in the eighteen opposing drugs o f ancient Pentsaos is deemed to be pharmacological significance.